G Uellner

7402 Tübingen 1962

Aus der Universitäts-Frauen-Klinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. Roemer

Erythroblastosefälle an der Tübinger Universitäts-Frauen-Klinik in den Jahren 1948 - 1960

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von
Gabriele Uellner, geb. Voss
aus Friedrichshafen

Dekan: Professor Dr. Brecht

Berichterstatter: Professor Dr. Probst

Erythroblastosefälle an der Tübinger Universitätsfrauenklinik in den Jahren 1948 - 1960

I. Allgemeiner Teil

Historisches

Das Krankheitsbild der Erythroblastose in seinen klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen war schon lange vor der Aufdekkung der Rhesusmerkmale bekannt. So finden sich erste Angaben über hydropische Früchte schon im Jahre 1621 bei Guillemeau, 1684 bei Dorstenius, bei Osiander und Platen. 1910 legte dann Schridde das Bild der "angeborenen allgemeinen Wassersucht" mit ihren Symptomen fest.

Zunächst unabhängig von diesen Beobachtungen wurden zwei andere Merkmale des Krankheitsbildes herausgearbeitet.

Über einen "eigenartigen Fall von Ikterus neonatorum" berichtete 1875 J. Orth. Er grenzte ihn wegen seiner Schwere und der aufgetretenen ikterischen Verfärbung der Gehirnsubstanz vom gewöhnlichen Ikterus neonatorum ab. - An diese Arbeit erinnerte Schmorl 1903 auf der 6. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, als er über die beim Ikterus gravis auftretenden Gehirnveränderungen sprach. Auffallend war ihm die Gelbfärbung circumscripter Stellen des Gehirnes,

denen Anhäufungen von Ganglienzellen entsprachen. Schmorl prägte dafür den Ausdruck: "Kernikterus". Umfassende klinische Beobachtungen wurden zum erstenmal von Pfannenstiel 1908 mitgeteilt. In seiner Arbeit "Über den habituellen Ikterus der Neugeborenen" grenzt er ab: "Unter Ikterus gravis verstehe ich hier nur die excessive Steigerung des physiologischen Ikterus, nicht die durch septische, luetische oder andere Infektionen, durch Intoxicationen, Gastroduodenalkatarrh oder durch kongenitale Gallengangsatresie zum Tode führende Form des Ikterus!"

Ein drittes Erscheinungsbild, die angeborene Neugeborenenanämie, wurde dann 1919 erstmalig von Ecklin beschrieben.

1921 erkannte Gierke den Zusammenhang zwischen Ikterus gravis und Hydrops congenitus. Er beschrieb die Sektion eines Falles von Ikterus gravis mit den gleichen Blutveränderungen, wie sie beim Hydrops congenitus beobachtet worden waren. Für diesen Zusammenhang sprach außerdem das histologische Bild, ferner kamen Leber- und Milzvergrößerungen bei beiden Erkrankungen vor, und es fanden sich Familien, deren Mütter zunächst ein Kind mit Ikterus gravis zur Welt gebracht hatten, später aber bei erneuter Schwangerschaft ein hydropisches Kind gebaren.

1932 legten schließlich Diamond, Blackfan und Baty dar, daß alle drei Krankheitsbilder (Hydrops congenitus, Ikterus gravis und Anämia neonatorum) als verschiedene klinische Manifestationen eines einzigen, allerdings noch unbekannten pathologischen Geschehens aufzufassen seien.

Nomenklatur

Der Begriff der Erythroblastose wurde 1912 von Rautmann anläßlich der pathologisch-anatomischen Beschreibung eines Hydrops universalis congenitus bei einem Fetus eingeführt.

Er fand eine starke extramedulläre Blutbildung und reichliche Mengen unreifer roter Blutkörperchen (Erythroblasten), die er allerdings nicht für reparativ, sondern rein pathologisch hielt, und er prägte daher den Ausdruck Erythroblastose.

Da dieser Ausdruck nur ein Symptom, aber nicht das Wesentliche des Krankheitsbildes umfaßt, wurden vielfach andere Bezeichnungen vorgeschlagen, die sich aber nicht durchsetzen konnten.

So wollte Wolff (1944) von "hämolytischen Fetosen" sprechen, Martius von einer "foetalen Hämolyse", Phillip schlägt "Fetopathia oder Embryopathia serologica" vor, Fanconi den Ausdruck "Morbus hämoly-

ticus neonatorum", der auch weitgehend angewandt wird.

In Amerika hat man den Begriff der "hämolytischen Erkrankung des Foeten und Neugeborenen" (hamolitic disease of the fetus and newborn), spricht aber der Kürze halber auch von Erythroblastosis.

Aetiologische Vermutungen

Gerade beim Studium der Erythroblastose ist es interessant, den vielen Irrwegen nachzugehen, die sich immer wieder aus der Verwechselung von Ursache und Wirkung ergaben, bis schließlich die Entdeckung der Rhesusmerkmale die Klärung brachte. Bei manchen Erklärungsversuchen wurde weit neben das Ziel geschossen; andererseits ist man überrascht, wie nahe der richtigen Erkenntnis einige waren. Ein paar Beispiele sollen hier aufgezählt werden.

Mißbildungen des Herzens, der großen Gefäße (Eichelbaum) und im Bereich der Nabelvene wurden verantwortlich gemacht: es sollte dadurch zur Stauung des Blutes und damit zum Oedem der Frucht und der Placenta kommen.

Nach anderer Meinung sollten funktionelle Störungen, wie die der vergrößerten Leber (Kratzeisen

und Ballhorn) oder der hydropischen Placenta (Mellinghoff) für die Krankheit ursächlich sein.

Knöpfelmacher hielt den Ikterus gravis für das Ergebnis einer Sepsis. Das gehäufte Auftreten in einzelnen Familien erklärte er etwas gewaltsam durch mangelhafte Schutzmaßnahmen und zieht den Gedanken in Erwägung, "ob nicht die Wäsche des Kindes die Häufung der Infektion in diesen Familien herbeiführt".

Thorling sieht die Ursache in einer Infektion des Neugeborenen durch mütterliche Scheidenkeime. Ylppö denkt an eine "Persistierung fetaler Blutbildungsverhältnisse", und faßt auch den Ikterus als Zeichen des Verharrens der Leber auf embryonaler Entwicklungsstufe auf.

Wolff betrachtet noch 1941 die Krankheit als Erscheinung einer funktionellen Unreife.

An Fehler der hormonalen Steuerung dachte Tscherne 1938. Zu große Mengen von Follikelhormon sollten eine fehlerhafte Entwicklung der Placenta bedingen. Dadurch komme es zu einer Einengung der foetalen Atmung und zur chronischen Asphyxie.

Lenart (1928) erklärt den Ikterus gravis als eine Folge von Isoagglutinationserscheinungen. Je nach ihrer Intensität führe die Isoagglutination zur

einfachen Hyperbilirubinämie durch Lyse der kindlichen Erythrozyten, also zum einfachen Ikterus neonatorum, oder, sehr viel seltener zum Ikterus gravis.

1938 stellte schließlich Darrow die Hypothese auf, daß die beim Ikterus gravis zu beobachtende Hämolyse durch eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen Mutter und Kind zustande komme. Als Antigen sah sie das fetale Hämoglobin an, das in seiner Molekularstruktur vom mütterlichen Hämoglobin abweiche. Die Mutter werde, evtl. anläßlich einer Verletzung der Placenta, gegen die kindlichen Erythrozyten aktiv immunisiert. Die schädigenden Antikörper würden entweder in utero diaplacentar oder nach der Geburt mit der Milch auf das Kind übergehen.

Serologie

Landsteiner und Wiener erhielten 1940 durch Immunisierung von Kaninchen mit Rhesusaffenblut ein Antiserum, das nicht nur die Rhesusaffenblutkörperchen agglutinierte, sondern auch die Erythrozyten von 84 % der untersuchten weißen Bevölkerung Nordamerikas.

Das Kaninchenserum enthielt somit einen Antikörper, der gegen ein beim Menschen bisher un-

bekanntes Blutkörperchen-Antigen gerichtet war, und dies Antigen stimmte mit dem der Affenblutkörperchen überein. Um daran zu erinnern, nannten sie das neue Antigen Rh (Rhesusfaktor).

Wiener und Peters fanden bei ihren weiteren Untersuchungen, daß bei der Übertragung Rh-positiven Blutes (Rh+) auf einen rh-negativen (rh-) Empfänger bei diesem Antikörper auftreten können, die bei einer nochmaligen Übertragung Rh+ Blutes zu schweren Transfusionszwischenfällen Anlaß geben können.

Levine, Burnham und Katzin stellten bei Kindern von Müttern, die im Wochenbett im Anschluß an Transfusionen Hämolysen unklarer Natur bekommen hatten, eine auffällige Häufung von fetalen Erythroblastosen fest; bei den gleichen Frauen war es außerdem oft zu Fehl- und Totgeburten gekommen. 1941 fanden sie, daß von 153 Müttern, die ein Kind mit fetaler Erythroblastose geboren hatten, 141 (92 %) rh- waren. Die Ehemänner waren sämtlich Rh+.

Damit begründete Levine die Theorie der Rh-Immunisierung als Ursache der seit langem bekannten Erythroblastosekrankheit.

Der Rh-Faktor: Blutkörperchen, die den Rh-Faktor enthalten, bezeichnet man als Rh-positiv (Rh+),

die ihn nicht enthalten, als rh-negativ (rh-). Etwa 85 % der weißen Rasse gehören der Blutgruppe Rh+ an und 15 % der Gruppe rh-.

Das auf Grund seines starken Immunisierungsvermögens klinisch wichtigste Rh-Antigen wird mit D oder Rh_o bezeichnet. (D=Nomenklatur nach Fischer-Race, England, Rh_o=Nomenklatur nach Wiener, Amerika). Es wurde nachgewiesen, daß dies Antigen dominant vererbt wird (Landsteiner und Wiener 1941, Dahr 1942).

Es sind 3 verschiedene Typen der Anlage zu unterscheiden:

DD (Rh_oRh_o) = homozygot positiv
Dd (Rh_oHr_o) = heterozygot positiv
dd (Hr_oHr_o) = negativ

Für den Geburtshelfer ist es wichtig, den Anlagetypus des Ehemanns einer rh-negativen, Rh-sensibilisierten Frau zu kennen, da im Falle einer Heterozygotie des Ehemannes zu 50 % die Möglichkeit rh-negativer, gesunder Kinder besteht.

Das Rh-System wird nun dadurch kompliziert, daß man statt eines Rh-positiven und rh-negativen Faktors ein Antigenmosaik wechselnder Beschaffenheit findet. Es handelt sich dabei

um die Faktoren: c, E, C^w, C, e, d, geordnet nach der Stärke ihres Immunisierungsvermögens. Allesamt sind sie schwache Antigene (ob es wirklich ein Anti d gibt ist noch fraglich) und rufen nur sehr selten eine Immunisierung hervor. (Race und Sanger)

Verschiedene Formen der Rh-Antikörper. Es gibt zwei verschiedene Formen von Rh-Antikörpern:

1. Die Agglutinine oder auch bivalente Antikörper genannt. Sie haben die Fähigkeit, in Kochsalz aufgeschwemmte Rh+ rote Blutkörperchen zu agglutinieren.

2. Die Glutinine, auch univalente, incomplette oder blockierende Antikörper genannt. Sie sind bei der üblichen Agglutinationstechnik nicht nachweisbar. Beim Kontakt mit den blockierenden Antikörpern verlieren die roten Blutkörperchen die Eigenschaft, von einem gewöhnlichen Rh-Antikörper agglutiniert zu werden.

Die Blockierung kann nachgewiesen werden durch die Feststellung der Abschwächung der Agglutinabilität der Blutkörperchen gegenüber einem gewöhnlichen agglutinierenden anti Rh-Agglutinin (Blocking Test nach Wiener) (Dahr, Schäfer und Stadtmüller, S. 20).

Ein weiterer sehr empfindlicher Nachweis ist der Race-Coombs-Test: Die blockierenden Antikörper sind Globuline, und man nimmt an, daß sie an der Oberfläche der Rh-positiven roten Blutkörperchen gebunden sind. Werden solche blockierte Blutkörperchen in einem Kaninchenserum aufgeschwemmt, das präzipinisierend auf humanes Globulin wirkt (Antiglobulinserum - Coombs Serum), so werden sie agglutiniert, während nicht blockierte Blutkörperchen unbeeinflußt bleiben. (Coombs, Mourant und Race 1945)

Von den beiden verschiedenen Typen der Rh-Antikörper, den kompletten (Agglutinine) und den incompletten (blockierende), passieren am leichtesten die incompletten die Placenta von der Mutter in Richtung auf das Kind. (Wiener, Rh Syllabus S. 7) Also wird ein an Erythroblastose erkranktes Kind mit Rh blockierten Blutkörperchen geboren. Diese Blockierung läßt sich direkt mittels des Race-Coombs-Tests nachweisen, was in der Diagnose der Erythroblastose eine große Rolle spielt.

Pathogenese der Erythroblastose

Für das Zustandekommen der Erythroblastose gilt folgende Theorie Levines:

1. Die Frucht erbt vom Vater einen Blutfaktor, der im Mutterblut nicht vorhanden ist. In

den meisten Fällen handelt es sich dabei um den Rh-Faktor, seltener um ABO Agglutinogene (10 %).

2. Das Antigen gelangt in den Kreislauf der Mutter.

3. Diese antwortet darauf mit Antikörperbildung.

4. Die Antikörper gehen auf das Kind über.

5. Sie verbinden sich mit den Erythrozyten des Kindes.

6. Im Verlauf der Antigen-Antikörperreaktion kommt es zur Schädigung des kindlichen Organismus. Je nach Ausmaß der Aktion der mütterlichen Antikörper kommt es zu den verschiedenen Manifestationen der Erythroblastose.

1. Die Seltenheit der Erythroblastose infolge von ABO-Unverträglichkeit wurde von Käser damit begründet, daß Alpha- und Beta-Antikörper die Placentarschranke nicht passieren könnten, weil sie zu groß seien.

Witebsky und Mohn sind der Ansicht, daß die gruppenspezifischen Substanzen, die sich in der Placenta und in den Gewebszellen finden, die Antikörper neutralisieren, so daß diese gar nicht in den kindlichen Kreislauf gelangen können. Eine Erythroblastose infolge ABO-

Unverträglichkeit wäre daher nur bei Kindern möglich, die die Merkmale in ihren Zellen nicht haben und die man als Nichtausscheider bezeichnet.

2. Über den Mechanismus der Sensibilisierung der Mutter besteht noch keine Klarheit. Wenn man bestimmt wüßte, daß die Rh-Substanz auch in der Placenta vorhanden wäre, könnte man annehmen, daß die Sensibilisierung des mütterlichen Serums bereits in der Placenta erfolgt, wo kindliche, antigenhaltige Zotten in das mütterliche Serum eintauchen. Jedoch haben Untersuchungen in dieser Richtung immer zu negativen Ergebnissen geführt. (Kiepsch, Witebsky und Mohn)

Dahr hält einen Übertritt von im fetalen Serum gelösten Antigen für möglich.

Angesichts der Lehre, daß das Antigen mit den roten Blutkörperchen des Kindes verbunden sei, erhebt sich die Frage, wie diese durch die Placenta in das mütterliche Blut gelangen.

Mengert und Mitarbeiter (1955) greifen wieder auf die Theorie von Veit und Schmorl zurück, nach der Zottenabreißungen und ihre embolische Verschleppung ursächlich sein sollen. Sie denken also an einen Übertritt der Blutkörperchen per rhexin.

In diesem Zusammenhang kommt der ersten Entbindung besondere Bedeutung zu, da man annimmt, daß unter der Geburt eine verstärkte Mischung kindlichen und mütterlichen Blutes stattfindet. Hierfür spricht auch der öfters beobachtete Anstieg der mütterlichen Antikörper unmittelbar nach oder unter der Geburt.

Untersuchungen von Bickenbach und Kivel sprechen für die Annahme, daß die Sensibilisierung durch den Übertritt kindlicher Erythrozyten durch die intakte Placenta per diapedesin zustande kommt. Ein solcher Übertritt wird erleichtert durch den Bau der menschlichen Placenta, die ja nur eine einzige Trennschicht zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf aufweist.

Diese Annahme einer Erythrodiapedese läßt sich auch mit den Lehren der allgemeinen Pathologie vereinbaren, die unter bestimmten Umständen (Stase) auch einen Austritt von roten Blutkörperchen aus den Kapillaren kennt.

Levine errechnete außerdem, daß schon 0,03 - 0,07 ccm fetalen Blutes genügen, um eine Immunisierung bei einer Person von 60 kg hervorzurufen. Daß eine solch geringe Menge fetalen Blutes im Verlauf der Schwangerschaft in den

mütterlichen Kreislauf gelangt, könnte man sich vorstellen.

3. In etwa 10 % aller Schwangerschaften, trägt eine rh-negative Frau ein Rh-positives Kind, jedoch kommt es nur bei etwa 4 % dieser Fälle zu einer Sensibilisierung der Mutter. Große Sammelstatistiken haben diese Häufigkeit von 3-4 °/oo bestätigt. Für die Erkrankung des Foeten müssen daher außer der Rh-Incompatibilität noch andere Faktoren ursächlich sein.

a) Javert erklärt diese Diskrepanz mit der Tendenz zur kleinen Familie. Die ersten beiden Kinder in Ehen, deren Partner unterschiedliche Rh-Faktoren aufweisen, pflegen ja noch gesund zu sein.

b) Die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, ist im Menschen sehr verschieden ausgebildet. Nach Wiener ist dafür ein eigenes dominantes Gen K verantwortlich, das nur bei 3 % der Bevölkerung vorkommt und nur zu 0,02 % homozygot angetroffen wird. Diese 0,02 % wären dann die Frauen, die sehr leicht zu sensibilisieren sind und bei denen es schon beim ersten Kind zur Erkrankung kommen kann.

c) Levine wies 1943 auf die Tatsache hin, daß eine heterospezifische Schwangerschaft mit verschiedenen ABO-Gruppen bei Mutter und Kind einen gewissen Schutz vor dem Auftreten von hämolytischen Erkrankungen bietet. Man muß daher annehmen, daß ein vorhandener ABO-Antikörpertiter im Schwangerenserum die Entwicklung der Rh-Antikörper relativ unterdrückt (Konkurrenz der Antigene).

4. Aus der Immunitätsforschung ist bekannt, daß Antikörper (Masern, Scharlach, Tetanus) die Placenta passieren können, und man hat diesen Vorgang auch bei der Genese der Erythroblastose anerkannt. Da die Glutinine an Eiweißkörper von geringerer Molekulargröße gebunden sind, als die Agglutinine, passieren sie leichter und früher die Placenta (Wiener, Rh-Syllabus).

5. Auf welche Art wirken nun die Antikörper schädigend auf den kindlichen Organismus?

Patzer ist der Ansicht, daß im Verlauf der Antigen-Antikörperreaktion histaminähnliche Stoffe freiwerden, die die Kapillarwände schädigen und eine Erhöhung ihrer Permeabilität bewirken. Er

bezieht sich dabei auf die Histaminentfesselungshypothese von Manwaring, Dale und Lewis. Nach Eppinger, "Permeabilitätspathologie", hat diese Schädigung der Kapillarmembran eine Verzögerung bzw. Hemmung des "inneren Kreislaufes" (dieser findet in dem Raum zwischen Kapillarmembran und Membran der Parenchymzellen statt) zur Folge, dadurch, daß die Rückresorption von Gewebsflüssigkeit aus dem Interstitium gestört ist. Daraus resultiert eine Störung des Zellstoffwechsels, der bei längerer Dauer zu bleibenden Schäden bis zur Nekrobiose führt.

Ein weiterer Vorgang, mit dem wir in den meisten Fällen von Erythroblastose zu rechnen haben, ist die Hämolyse, klinisch kenntlich an dem Ansteigen des indirekten Bilirubins im Blut und der zunehmenden Anämie, pathologisch-anatomisch an der Hämosiderose von Milz und Leber und dem Bestehenbleiben von extramedullären Blutbildungsherden.

Ein Komplex von mehreren, mit der Hämolyse verknüpften Faktoren dürfte auch hier wieder eine Kapillarschädigung und gleichzeitig eine Schädigung der Organe hervorrufen. Die wichtigsten dieser Faktoren sind nach Maßhoff:

a) die Hypoxämie

b) die Toxität der Blutzerfallsstoffe

c) die Zirkulationsstörung infolge veränderter Blutzusammensetzung.

Von den serologischen Befunden ausgehend schreiben Wiener und Wexler in "Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch":

"Man kann sich vorstellen, daß die derart mit Glutininen besetzten Zellen im Organismus nicht frei kreisen, sondern irgendwie klebrig sind und dazu neigen, Klümpchen von verschiedener Größe und verschiedener Festigkeit zu bilden. In anderen Fällen mögen Häufchen konglutinierter Erythrozyten die Zirkulation in einzelnen Organen unterbrechen und das Bild von Leber-, Hirn- und anderen Organschäden auslösen, Schäden von oft so schwerer Natur, daß sie den Tod zur Folge haben".

Huth bezeichnet in seiner Arbeit "Über den Rh-Schock der Neugeborenen", das Krankheitsbild des Morbus hämolyticus neonatorum als einen anaphylaktischen Schock. Er hält es für einen Folgezustand der im kindlichen Körper ablaufenden Antigen-Antikörperreaktion und des dabei freiwerdenden Histamins.

Andere Autoren deuten die auftretenden Organschädigungen als Folge einer Antigen-Antikörperreaktion zwischen Gewebszellen und Rh-Antikörpern. (Fanconi, Wolff, Küster und Hocks) Dagegen spricht jedoch, daß bisher noch keinerlei Beweise dafür vorliegen, daß die Gewebszellen antigenhaltig sind.

Für das Zustandekommen des Hydrops des Foeten und der Placenta hat Hinselmann eine Hypothese aufgestellt, daß infolge der Anämie der Herzmuskel schlecht mit Sauerstoff versorgt wird, dadurch eine Herzinsuffiziens eintritt, die ihrerseits den Hydrops zur Folge hat.

Die einzelnen Krankheitsbilder

Hydrops universalis congenitus

Es findet sich ein generelles subcutanes Oedem, oft ikterisch verfärbter Ascites, sowie allgemeiner Höhlenhydrops, Leber und Milzvergrößerung. Das Blut zeigt außerordentlich niedere Hämoglobin- und Erythrozytenwerte. Die physiologischen Blutbildungszentren sind kompensatorisch vergrößert, extramedulläre Blutbildungsherde finden sich in Leber, Niere, Herzmuskel und Pankreas. Oft sieht man eine Hämosiderose der Leber und Milz, sowie eine Leberfibrose.

Die Placenta ist ungewöhnlich groß und schwer (bis 2000 g) und auffallend blaß. Ein Oedem, Hypertrophie der Zotten und eine persistierende Langhans'sche Zellschicht trotz ausgetragener Schwangerschaft sind nachweisbar.

Der Hydrops congenitus gilt als die schwerste der hämolytischen Neugeborenenerkrankungen und tritt erst bei späteren Schwangerschaften auf. In den meisten Fällen stirbt die Frucht intrauterin ab und wird als mazerierte Totgeburt ausgestoßen. Sofern das Kind lebend geboren wird, stirbt es nach wenigen Minuten oder Stunden. Diese Kinder sind keiner Therapie zugänglich.

Ikterus gravis neonatorum

Beim Ikterus gravis kommt es schon kurz nach der Geburt zur Ausbildung einer schweren Gelbsucht, die bereits am zweiten Lebenstag ihre höchste Intensität erreichen kann. Oft findet man schon bei der Geburt eine ikterische Verfärbung der Haut; ebenso zeigen sich angeborene Oedeme und Hautblutungen. Leber und Milz sind vergrößert. Im Blutbild finden sich in den meisten Fällen zahlreiche Erythroblasten, der Hb sinkt in wenigen Tagen auf 30-40 %. Die Kinder sind somnolent und nehmen schlecht Nahrung auf.

Bei schweren Fällen treten am 3-4 Tag zentrale Symptome auf, wie Opisthotonus, Krämpfe, Rigidität der Muskulatur, Verlangsamung oder Fehlen der primitiven Reflexe. (Kernikterus) Tritt zu diesem Symptomenkomplex eine Temperatursteigerung, so deutet das gewöhnlich auf einen schlechten Ausgang hin. Die Letalität an Ikterus gravis betrug früher 80 %, ist aber nach dem Bekanntwerden der Zusammenhänge mit dem Rh-Faktor durch die Möglichkeit sofortiger Behandlung auf etwa 20 % gesunken.

Anämia neonatorum

Die Neugeborenenanämie ist gekennzeichnet durch eine auffallende Blässe der Kinder, die nach etwa einer Woche einzusetzen pflegt. Der Hb sinkt auf 40-60 % ab. Vorübergehend können Oedeme auftreten, auch hämorrhagische Diathesen kommen vor. Die Mehrzahl der Fälle heilt spontan aus, doch bleiben die Kinder anfällig für Infekte. Blutgruppenserologisch stimmen die Befunde mit den bei Ikterus gravis und Hydrops congenitus anzutreffenden Verhältnissen überein.

Der Gesundheitszustand des Kindes in der Neugeborenenzeit

Wie erklärt es sich, daß die meisten Kinder mit Erythroblastose in gutem Allgemeinzustand geboren werden,

um darauf schnell so schwer krank zu werden, daß sie unbehandelt oft innerhalb von 2-3 Tagen sterben oder eine schwere Anämie bekommen?

Die von der Hämolyse herstammenden Schlackenprodukte werden intrauterin von der Placenta ausgeschieden. Nach der Geburt muß der kindliche Organismus allein damit fertig werden. Die kindliche Leber ist nicht in der Lage, das durch die gesteigerte Hämolyse anfallende Bilirubin auszuscheiden, sodaß es sich im Blut anhäuft und das Bild des schweren Ikterus hervorruft. Ein sichtbarer Ikterus tritt auf, wenn der Gehalt des Serums an Bilirubin 5 mg % überschreitet.

Der Mechanismus der Leberparenchymschädigung, auf den diese Ausscheidungsschwäche zurückgeführt werden könnte, ist oben dargestellt worden.

Martius betrachtet den physiologischen Neugeborenenikterus als Folge einer vorübergehenden Leistungsschwäche der Leber, hervorgerufen durch die bei der Geburt eintretende Veränderung der Leberdurchblutung (Umstellung von arterieller auf venöse Durchblutung); er möchte diese Tatsache auch bei

der Entstehung des Ikterus gravis berücksichtigen. Eine solche bei der Geburt bestehende Unreife der Leber wird auch allgemein angenommen.

Eine weitere Ursache für die nach der Geburt eintretende Verschlechterung des kindlichen Zustandes ist, nach Wiener, die in direktem Anschluß an die Geburt beschleunigt erfolgende "Reifung" des kindlichen Plasmas. Den Reifungsfaktor nennt er Konglutinin. Erst in Gegenwart dieses Konglutinins erfolgt die Zusammenballung und Hämolyse der blockierten roten Blutkörperchen. Es soll mit dem X Protein Pedersens identisch sein. (Syllabus, S. 7)

Hocks macht für die unterschiedliche Entwicklung von Ikterus gravis und Anämie neonatorum folgende Ursachen verantwortlich:

Bei der A. N. findet er eine weitgehende Knochenmarkssperre und Ausschwemmungshemmung der Reticulozyten, beim Ikterus gravis dagegen eine extrem gesteigerte Regeneration und Ausschwemmung der Erythrozyten. In beiden Fällen setzt Hämolyse ein, aber nur beim Ikterus gravis läuft diese in unver-

minderter Intensität weiter und große Mengen indirekt reagierenden Bilirubins häufen sich an, sodaß der Ikterus entsteht. Bei der A.N. hört die Hämolyse dann auf, wenn die anfänglich vorhandenen Erythrozyten größtenteils zerstört sind; es kommt daher nur zum Bild einer schweren Anämie. Eine solche Ausschwemmungshemmung der unreifen roten Blutkörperchen (sogenannter Maturationsarrest) könnte auch das Fehlen der Erythroblastämie bei manchen Fällen von Morbus hämolyticus erklären.

Kernikterus: Obwohl der Kernikterus vorwiegend bei den foetalen Erythroblastosen vorkommt, ist er nicht für diese Erkrankung spezifisch. Er findet sich öfters auch bei Frühgeburten, die eine Hyperbilirubinämie aufweisen. (Bickel und Linneweh, Vest)

Ein derartiger Fall von Kernikterus ohne Erythroblastose kam 1955 auch hier vor:

Das Kind, ein Mädchen, wurde acht Wochen vor dem Termin spontan geboren, Länge 42 cm, Gewicht 1570 g. Vater, Mutter und Kind hatten die Blutgruppe A Rh+. Das Kind bekam zwei Tage p. part. einen Ikterus, der sich verstärkte. Im Folgenden bestand Krampfbereitschaft und Erbrechen, das Kind

wurde immer wieder asphyktisch. Exitus am sechsten Lebenstag. Section ergab Kernikterus. Bei der Section findet sich gewöhnlich die bekannte Gelbfärbung der Hirnkerne, besonders der Basalganglien, Thalamus, Subependym der Ventrikel, Flocculus, Nucleus dentatus und Vermis posterior des Kleinhirns, Kerne der Hirnnerven, Corpora quadrigemina und graue Substanz des Rückenmarkes. (Potter) Bei dem gelben Pigment handelt es sich, wie gezeigt wurde, um Bilirubin (Waters). Fanconi glaubt, daß die Stammganglien deshalb bevorzugt befallen werden, weil sie die einzigen höheren Abschnitte des Gehirns sind, die bei der Geburt bereits funktionieren, sie daher auch den größten O2-Verbrauch haben dürften.

Claireaux, Cole und Lathe nehmen eine besondere Affinität des Gallenfarbstoffes zu den Ganglien an, wobei besondere Lipoidkörper für die Bindung verantwortlich gemacht werden.

Wolff spricht von einer "interessanten Fernwirkung des Ikterus gravis auf die Kerne des Stammhirnes", wobei er an ein hepatogenes Toxin denkt, das die Ganglienzellen selektiv schädigt.

Ein Kernikterus pflegt immer erst am dritten oder vierten Lebenstag aufzutreten, also erst nachdem ein hoher Bilirubinspiegel einige Zeit bestanden

hat; als kritische Grenze gibt Vest dafür einen Wert von 20-25 mg % Bilirubin im Serum an.

Andererseits pflegt bei einem mechanischen Ikterus, etwa infolge von Gallengangsatresie, kein Kernikterus aufzutreten. Daraus geht hervor, daß die Entstehung eines Kernikterus eine vorherige Schädigung der Ganglienzellen voraussetzt. Diese ist, wie dargelegt wurde, bei der Erythroblastose durchaus gegeben, bei den Frühgeburten dürfte sie durch die allgemeine Unreife bedingt sein. Durch die vorhandene starke Bilirubinämie kommt es dann zur weiteren Schädigung und schließlich zur Degeneration und Ablagerung des Bilirubins. Daß nur das indirekte Bilirubin schädigend wirkt, da das direkte ausgeschieden werden kann, gilt heute allgemein als bewiesen. (Lathe)

Die Prophylaxe

Zunächst muß grundsätzlich verhütet werden, daß eine Sensibilisierung rh-negativer Frauen durch Transfusionen oder intramuskuläre Blutinjektionen von Rh-positivem Blut erfolgt. Die Bestimmung des Rh-Faktors muß bei noch fertilen Frauen und Mädchen regelmäßig in die Blutgruppenuntersuchung vor jeder Blutübertragung miteinbezogen werden.

Weit übertrieben wäre es indessen, eine bestehende Rh-Verschiedenheit als Ehehindernis zu betrachten. Wie oben schon berichtet wurde, muß ja nur in 4 % dieser Fälle mit einem erythroblastosekranken Kind gerechnet werden.

Bei schon graviden sensibilisierten Frauen versuchte man Methoden zu entwickeln, um eine Antikörperbildung bei der Mutter bremsen oder aber die Quantität der dem Kinde zugeführten Antikörper verringern zu können. Diese Versuche haben jedoch bisher nicht zum Ziele geführt.

Unger hat 1949 bei graviden sensibilisierten Frauen große Austauschtransfusionen versucht.

Schwenzer und Broman berichten von erfolglosen Desensibilisierungsversuchen mit kleinsten Mengen Rh-positiven Blutes.

An die Konkurrenz der Antigene denkend (Doerr und Berger) versuchte Wiener eine Behandlung der graviden Frau mit einer starken Vaccine.

Über Erfolge und Mißerfolge mit ACTH und Cortison berichten Anderson und Mitarbeiter, de Costa und Mitarbeiter und Preissler, Versuche mit Progesteron und Diaethylstilboestrol stellten Broman (1945), Glatthaar (1951) und Ahrengot (1952) an.

Carter (1947) erzielte gute Resultate mit einem Rh Hapten, das sie in einem Extraktionsverfahren aus Rh-positivem Blut gewonnen hatte. Spätere Untersuchungen haben ihre Befunde nicht bestätigen können. Eingehende Versuche mit Hapten wurden auch von Schwenzer (1953), Spielmann und Siegert ohne Erfolg unternommen. Es fragt sich, ob es überhaupt möglich ist, dem Körper soviel Hapten zuzuführen, daß alle produzierten Antikörper gebunden werden. Solange das Antigen übertritt, wird es immer die Nachlieferung der Antikörper anregen, und es wird sehr schwierig sein, diese Fähigkeit zur Nachproduktion zu erschöpfen.

Infusionen mit Periston N in der Absicht, durch Ausschwemmung der Antikörper den Titer zu senken, führten an der Tübinger Klinik zu keinen klaren Erfolgen. Auch Runge kam damit zu negativen Ergebnissen.

Im ganzen gesehen gibt es zur Zeit noch keine verläßlichen Maßnahmen, mit denen man eine Isoimmunisierung verhindern oder abschwächen kann.

Die Diagnose

Die Diagnostik des Morbus hämolyticus neonatorum stützt sich einmal auf serologische zum anderen

auf klinisch-hämotologische Befunde.

Wichtig für Geburtshelfer und Hebammen sind die Zeichen, die auch ohne Kenntnis der serologischen Zusammenhänge den Verdacht auf das Vorliegen einer Erythroblastose lenken müssen.

Dazu gehören gelbverfärbtes Fruchtwasser, eine auffällig große, vaskularisierte, bläulich verfärbte Placenta mit sulzig schlaffer Nabelschnur und eine gelbgrüne Käseschmiere, unter der eine auffallend blasse oder schon ikterisch verfärbte Haut sichtbar wird. Der Ikterus ist allerdings meist nicht sichtbar, wegen der roten Hautfarbe der Neugeborenen. Leber und Milz sind häufig vergrößert. Petechiale oder flächenhafte Hautblutungen treten in besonders schweren Fällen auf.

Entscheidend sind weiter folgende Befunde:

1. Ein positiver Ausfall des direkten Race-Coombs-Tests bei serologisch nachgewiesener Rh-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind.

2. Das Absinken der Hämoglobinwerte auf weniger als 100 %. Nach Dahr liegt allerdings der normale Hb-Wert unmittelbar nach der Geburt nicht höher als 100 %. Werte von 120 % und darüber werden erst nach einigen Tagen infolge Ein-

dickung des Blutes erreicht. Er betrachtet daher erst Werte, die unter 85 % liegen, als sicher pathologisch.

3. Verminderung der Erythrozyten auf weniger als 4 Mill./cmm.

4. Belastende Familienanamnese.

5. Ein Serumbilirubinwert von über 4 mg % nach Hijmanns v. d. Bergh.

6. Die Zahl der Erythroblasten ist nicht in jedem Fall erhöht. Kommen jedoch mehr als 10 kernhaltige rote Blutzellen auf 100 Leukozyten, so ist dies ein wichtiges Verdachtsmoment; höhere Werte können als Beweis angesehen werden.

Auf Grund des Gesamtbildes aller dieser klinischen, serologischen und anamnestischen Hinweise wird auch die Indikation zur Austauschtransfusion gestellt.

Die Therapie

Als überlegene Therapie hat sich die Austauschtransfusion (AT) erwiesen.

Wallerstein (1946) entnahm das Blut dem Sinus sagittalis, bei gleichzeitiger intravenöser Tropfzufuhr über eine freigelegte Vene.

Wiener und Wexler (1946) benutzen ebenfalls die intravenöse Tropfzufuhr durch die Knöchelvene, entnehmen aber das Blut durch die freigelegte und incidierte Arteria radialis, die anschließend abgebunden wird. Während der AT wird das Kind heparinisiert, um eine Gerinnung zu vermeiden.

Von den verschiedenen Methoden hat sich die Nabelvenenmethode von Diamond (1948) am meisten durchgesetzt. Er verwendet einen Kunststoffkatheter, der durch die Nabelvene in die Vena cava inferior eingeführt wird. Die Methode wurde 1951 von Diamond, Allen und Thomas eingehend beschrieben. Eine Heparinisierung des Kindes ist hierbei nicht notwendig. Der Katheter wird über zwei Dreiweghähne an eine 20 ccm Spritze angeschlossen, mit der Blut dem Kind entnommen und in eine bereitstehende Schale entleert wird. Darauf wird die Spritze aus einer Flasche mit rh-negativem Blut gefüllt und dieses langsam dem Kinde zugeführt. Durch abwechselndes Entnehmen von Blut und Zuführen von Spenderblut wird der Austausch vollendet.

Früher glaubte man, daß die Nabelvene nur für die Dauer von etwa einem Tag durchgängig bleibe und man aus diesem Grund oft gezwungen sei, nach dem

Wiener'schen Verfahren auszutauschen. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß eine Katheterisierung der Nabelvene bis zum dritten Lebenstag und noch später möglich ist. Da zu einem späteren Termin nur selten die Indikation eines Blutaustausches besteht, ist somit die einfache Nabelvenenmethode fast in allen Fällen anwendbar. (Broman)

Den Zweck der AT, die mit blockierenden Rh-Antikörpern behafteten Blutkörperchen zu entfernen, bevor sie der Hämolyse anheimfallen, erfüllt am besten die große AT von 800 ccm rh-negativen Blutes. Damit werden bis zu 95 % der kindlichen Rh-positiven Blutkörperchen ersetzt durch rh-negative, die von den nicht so gut zu entfernenden freien Antikörpern nicht mehr angegriffen werden können. (Dahr)

In der Tübinger Frauenklinik findet diese große AT seit 1953 generell Verwendung. Es wird nach der Nabelvenenmethode nach Diamond ausgetauscht. Komplikationen, wie sie Wiener befürchtet, sind dabei nicht aufgetreten. Dieselbe Methode wird an der Universitätskinderklinik in Basel seit 10 Jahren mit Erfolg angewandt.

Dagegen unternimmt Runge (Heidelberg) bei schweren Fällen 2 AT à 400-500 ccm im Abstand von 24 Stunden.

Er hält die kleine AT für schonender und glaubt, dadurch den Anstieg des Bilirubins besser verhindern zu können (Verhütung des Kernikterus). Außerdem verspricht er sich davon eine schnellere Entfernung der entstandenen Zerfalls- und Abbauprodukte aus dem Gewebe.

Derselben Ansicht ist Broman, Stockholm, der mehrfache kleinere AT in den ersten Tagen benutzt, um die Bilirubinämie zu kontrollieren. Außerdem nimmt er die AT mit einem Defizit von 20-50 ccm vor, um bei den Kindern, die oft einen stark erhöhten Venendruck und Herzdilatation haben (Mollison und Cutbush), ein Absinken des Venendrucks zu erreichen. Nach seiner Ansicht verursacht eine zusätzliche Injektion von 50 oder 60 ccm Blut bei solchen Kindern nicht selten ein zum Tode führendes Lungenoedem.

Durch die Einführung der Austauschtransfusion wurde die früher bestehende Mortalität an Erythroblastose, die 80 % betrug, wesentlich gesenkt.

Der Holländer van Loghem kam auf eine Mortalität von 26,2 % (1949).

Jones, Diamond und Allen vom Lying-in-Hospital Boston berichten über eine Mortalität von 17 %. (1945-54)

Broman vom Karolinischen Krankenhaus Stockholm gibt nur eine Mortalität von 3 % an. (1952-55)

Die Baseler Universitätskinderklinik hatte in dem Zeitraum von 1946-56 eine Mortalität von 11 %.

Schließlich berichtet Runge aus der Universitätsfrauenklinik Heidelberg über 46 Fälle lebend geborener erythroblastose-erkrankter Kinder in den Jahren 1949-54, von denen 11 gestorben sind.

Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisierung bei familiärer Erythroblastose

Wenn man die Stellungnahmen verschiedener Gynäkologen, Serologen und Genetiker betrachtet, die sich mit diesem Problem befaßt haben, so erkennt man, daß es keine einheitliche Auffassung gibt.

Finkebeiner (MMW 1955 / 1504) lehnt in jedem Fall die Sterilisierung wie auch die Schwangerschaftsunterbrechung ab; er weist auf die sich weiter verbessernden therapeutischen Möglichkeiten hin und empfiehlt Empfängnisverhütung.

Der Serologe Dahr veröffentlichte 1955 ein Gutachten ("Die Medizinische" 1955 H. 23), in dem er die Unterbrechung wegen der Sicherheit einer absolut schlechten Prognose befürwortet. Die Sterilisierung

erscheint ihm jedoch ärztlich gesehen nicht berechtigt (DMW 1951 / 761), da die in Frage kommenden Frauen unter gewissen Voraussetzungen, z.B. in einer anderen Ehe mit einem rh-negativen Mann, tatsächlich noch mit gesunden Kindern rechnen könnten. Außerdem sieht er in der Möglichkeit, mit Hilfe der künstlichen Insemination seitens eines rh-negativen Mannes noch ein gesundes Kind zur Welt zu bringen, ein weiteres Argument gegen die Durchführung der Sterilisierung.

Der Erbbiologe Nachtsheim (MMW 1956 / 982) betrachtet es als verfehlt, die foetalen Erythroblastosen durch Sterilisierung zu bekämpfen, da sie keine Erbkrankheiten im üblichen Sinne darstellen. Da es sich hierbei um die Unfruchtbarmachung eines Erbgesunden handeln würde, könne er dem als Genetiker nur ganz ausnahmsweise zustimmen. Er verlangt durch Eheberatung vorbeugend d.h. empfängnisverhütend zu wirken. Bezüglich der Schwangerschaftsunterbrechung ist er der Ansicht, daß man in Familien mit mehreren erfolglosen Schwangerschaften durch Rh Inkompatibilität und bei hohem Antikörpertiter der Mutter die Interruptio freigeben sollte und zwar ohne Rücksicht auf die Homozygo-

tie oder Heterozygotie des Ehemannes.

Schubert, Berlin (MMW 1956 / 98_2) spricht dafür, Kinder mit absolut schlechter Prognose möglichst früh ausfindig zu machen durch Anamnese, Nachweis der Homozygotie des Ehemannes, laufende Titerbestimmungen im Blut der Mutter und Untersuchung des durch Punktion gewonnenen Fruchtwassers. In schweren Fällen sollte es dann erlaubt sein, die Schwangerschaft zu unterbrechen. Er schlägt dafür die Sectio parva vor und möchte sie mit der operativen Sterilisierung verbinden, um die Frau davor zu bewahren, daß wieder eine neue Schwangerschaft auftritt, die zwangsläufig denselben unglücklichen Ausgang haben würde. Er weist darauf hin, daß alle Methoden der Schwangerschaftsverhütung ihre Fehlerquellen haben.

Schwenzer veröffentlichte 1957 die Richtlinien der Naujoks'schen Klinik bezüglich dieses Problems (MMW 1957 / 99_1). Er stimmt der Schwangerschaftsunterbrechung in ganz seltenen Fällen zu, wenn bei der Frau auf Grund der psychischen Belastung durch eine solche Schwangerschaft schließlich organische Störungen auftreten, die zu einem nachweisbaren Kräfteverfall führen würden.

Er lehnt die Schwangerschaftsunterbrechung im allgemeinen ab, weil

1. die Mütter in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht gefährdet sind,

2. man die Prognose für eine bestehende Schwangerschaft niemals mit ausreichender Sicherheit stellen kann und daher die Gefahr besteht, ein möglicherweise gesundes oder nur gering geschädigtes Kind zu zerstören,

3. mit einer Schwangerschaftsunterbrechung das Problem keineswegs gelöst wäre. Denn man müßte damit rechnen, daß das Ehepaar den Arzt mit dem gleichen Anliegen noch wiederholt aufsuchen würde.

Er stimmt daher in diesen Fällen eher einer Sterilisierung zu, weil damit

1. nicht die Gefahr besteht, ein Lebewesen zu zerstören, von dessen weiterer Entwicklung wir keine sicheren Vorstellungen haben,

2. das Problem der frustranen und gelegentlich gefahrvollen Schwangerschaftsunterbrechung endgültig gelöst ist.

Als Voraussetzungen, die für eine Sterilisierung gegeben sein müssen, nennt er:

1. Starke Sensibilisierung der Mutter;

2. Homozygotie des Ehemannes;

3. Die schwerste Form der Erythroblastose wie Hydrops congenitus oder intrauterines Absterben muß mehrfach vorgekommen sein;

4. Schriftliche Einwilligung der Eheleute nach ausführlichster Darlegung des Problems und nachdrücklicher Aufklärung über die Folgen.

Strafrechtlich ist die künstliche Schwangerschaftsunterbrechung nach den §§ 218 - 220 StGB zu beurteilen; danach kann die Abtötung und Abtreibung der Leibesfrucht bei einer Schwangeren mit Zuchthaus bestraft werden.

Da das Strafgesetzbuch keine Ausnahmebestimmung für in bestimmter Weise indizierte Fälle von Schwangerschaftsunterbrechungen enthält und die Regeln über Notwehr und Notstand hier im allgemeinen nicht anwendbar sind, ergab sich z.B. bei medizinischer Indikation für den Arzt und die Schwangere die Gefahr schwerer Bestrafung. Durch eine Entscheidung des Reichsgerichts aus dem Jahre 1927 wurde der Weg für eine Lösung gebahnt. Das Reichsgericht erkannte damals den sogenannten übergesetzlichen Notstand als Rechtfertigungsgrund an. Ihm liegt der Gedanke der Güterabwägung zugrunde: Besteht die gegenwärtige Gefahr des Todes oder einer schweren Gesundheitsbeschädigung für

die Mutter, dann ist eine Unterbrechung der Schwangerschaft zulässig. Der medizinisch indizierte Abortus arteficialis fiel damit in der Regel nicht mehr unter die Strafdrohung des § 218. Durch "das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses" und der verschiedenen Ausführungsbestimmungen vom Jahre 1933 und 1935 wurde dann auch gesetzlich die Schwangerschaftsunterbrechung für straffrei erklärt, wenn ein approbierter Arzt sie nach den Regeln der ärztlichen Kunst zur Abwendung einer ernsten Gefahr für das Leben und die Gesundheit der Mutter vollzieht.

Mit dem Zusammenbruch 1945 ist dieser klare Rechtszustand wieder verloren gegangen, da das Erbgesundheitsgesetz in allen Ländern aufgehoben worden ist, einzelne Durchführungsbestimmungen aber zum Teil noch anwendbar sind. Damit gelten nun wieder die Grundsätze des übergesetzlichen Notstandes und es kann davon ausgegangen werden, daß die Schwangerschaftsunterbrechung aus medizinischer Indikation gestattet und juristisch straffrei ist.

Falls also die Austragung einer solchen Schwangerschaft, die infolge von Erythroblastose höchst wahrscheinlich mit einem toten Kind enden würde,

bei der Mutter durch die psychische Belastung organische Störungen hervorrufen würde, ist eine Interruptio aus medizinischer Indikation nach den bestehenden gesetzlichen Bestimmungen möglich. Es ist allerdings erforderlich, daß zwei zuverlässige Gutachter die Interruptio aus medizinischer Indikation für geboten halten; weiter muß vorher der Gutachterausschuß der zuständigen Ärztekammer den Eingriff gestatten.

Die Sterilisierung ist juristisch eine Körperverletzung, die nach den §§ 223 ff. StGB strafbar ist. Erfolgt eine Körperverletzung mit Einwilligung des Verletzten, so ist sie jedoch nach § 226 a StGB nur dann nicht rechtswidrig, wenn sie trotz der Einwilligung nicht gegen die guten Sitten verstößt. Die medizinisch indizierte Sterilisierung mit Einwilligung der betroffenen Person ist daher nicht strafbar. Nach geltendem Recht ist hier, anders als bei der Schwangerschaftsunterbrechung kein besonderes Verfahren für die Feststellung der medizinischen Indikation notwendig; der behandelnde Arzt trägt allein die Verantwortung.

II. Spezieller Teil

In den Jahren 1948 - 1960 wurden an der Tübinger Frauenklinik 140 Fälle von Erythroblastose beobachtet. 24 mal kam es zum intrauterinen Fruchttod, beziehungsweise zum Absterben des Kindes sub partu (16,8 %). 116 Kinder wurden lebend geboren, davon waren 4 so stark geschädigt, daß sie gleich nach der Geburt starben. 7 Kinder wurden außerhalb geboren und erst später zur Behandlung in die Klinik eingewiesen. In 4 Fällen handelte es sich um Zwillingsgeburten; 22 Kinder wurden durch Sectio geboren. 4 mal war die Isoimmunisierung durch Differenzen innerhalb des ABO Systems bedingt, Rh-Unverträglichkeit lag bei den übrigen Fällen vor. 6 mal ergab sich in der Anamnese der Mutter eine vorausgegangene Bluttransfusion, die zu ihrer Sensibilisierung geführt hatte.

97 Säuglinge wurden mit einer Austauschtransfusion behandelt. In 19 Fällen wurde keine AT vorgenommen; bei zweien wurde sie noch als unmöglich erachtet (1948), bei 6 Kindern war es für eine AT zu spät, in 4 Fällen handelte es sich um Hydropskinder, die keiner Therapie zugänglich waren und gleich nach der Geburt starben. Bei 5 Säuglingen wurde die AT nicht als indiziert betrachtet, da nur eine leichte Form des Ikterus gravis vorlag (Übersicht s. Tab. 1).

Tab. 1: 140 Erythroblastose-Fälle aus den Jahren 1948 - 1960

	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	gesamt	
Gesamtfälle	3	5	10	7	3	14	7	13	14	7	17	22	18	140	
Totgeburten	1	2	1	1	-	4	1	1	2	-	4	4	3	24	
leb. geb. Kinder	2	3	9	6	3	10	6	12	12	7	13	18	15	116 *	
Therapie und Therapieerfolg (112 Fälle 1948 - 1960)															
AT weniger als 500 ccm		3	8	5	2	2			1			1	1	23)	97
AT mehr als 500 ccm						4	5	12	10	6	10	14	13	74)	
ohne AT	2		1		1	3	1		1	1	3	2		15	
gesund entl. mit AT		1	6	4	1	5	3	11	10	6	10	14	12	83)	92
gesund entl. ohne AT			1			1	1		1	1	2	2		9)	
geschäd.entl. mit AT			2										1	3)	6
geschäd.entl. ohne AT						2					1			3)	
gest. während AT mit AT		2		1			2	1						6)	14
gest. während AT					1	1			1			1	1	5)	
gest. während AT ohne AT	2				1									3)	
Geschädigte (in %)	-	-	22%	-	-	22%	-	-	-	-	7%	-	7%	5%	
Gestorben (in %)	100%	67%	-	20%	67%	11%	33%	9%	9%	-	-	6%	7%	12,5%	

* Davon 4 Hydropskinder, die keiner Therapie zugänglich waren.

Therapie und Therapieerfolg

Bis zum Jahre 1953 pflegte man nur 300-400 ccm Blut auszutauschen. Diese Menge erwies sich als ungenügend, um in ausreichender Weise, die kindlichen rh-positiven Erythrozyten durch rh-negative Spendererythrozyten zu ersetzen. Daher ging man zum großen Austausch von 800 ccm Blut über. Wie weitgehend dadurch die therapeutischen Ergebnisse verbessert worden sind zeigt Tabelle 2.

Tab. 2: Aufstellung von 2 Gruppen

	ges.	gesund entl.	geschäd. entl.	gest.
Gesamtfälle	112	92	6(5%)	14(12,5%)
a.AT üb.500ccm	74	70	1(1,5%)	3(4,5%)
b.AT unt.500ccm	23	13	2(9%)	8(36%)
c.kein AT	15	9	3(20%)	3(20%)

In den vergangenen 12 Jahren sind insgesamt 17,5 % der Erythroblastosekinder gestorben oder geschädigt entlassen worden. Betrachtet man dagegen die

letzten 8 Jahre von 1953 bis 1960, so findet man nur noch 6 % geschädigte oder verstorbene Kinder. Diese deutliche Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse ist auf die Einführung der großen Austauschtransfusion zurückzuführen. Die kleine AT unter 500 ccm Blut ist ihr, wie die Tabelle 2 zeigt, weit unterlegen. Prozenual sind in der Gruppe b sogar mehr Kinder gestorben oder als geschädigt entlassen worden, als in der Gruppe c bei den Kindern ohne AT. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß von den in der Gruppe c unter "gesund entlassen" aufgeführten Kindern, 6 Kinder von vornherein nur eine leichte Form von Ikterus gravis aufwiesen und aus diesem Grunde nicht ausgetauscht worden sind.

Über 2 Kinder, die nur leicht erkrankt waren, und über ihre Therapie, soll hier noch gesondert berichtet werden. Bei dem ersten Kind (J. Nr. 46/1953) handelte es sich um einen typischen Fall von Neugeborenenanämie. Die Mutter war eine 24jährige II para. Die Geburt erfolg te spontan am Termin. Kind männlich, Länge 52 cm, Gewicht 3880 g, lebensfrisch, Haut rosig.

Am 11. Lebenstag bemerkte man eine auffallende Blässe des Kindes und einen geringen Subikterus.

Die Untersuchungen ergaben: Race-Coombs-Test negativ, Antikörper im Serum der Mutter 1:32, Hb 47 %, Erythroblasten vereinzelt.

Vom 11. bis 13. Lebenstag wurde je eine Bluttransfusion von 40, 55 und 60 ccm gegeben. Das Hb sank jedoch weiter ab und betrug am 16. Lebenstag nur noch 36 %. Eine Bluttransfusion von 100 ccm konnte den Hämoglobinspiegel auf 67 % anheben. In der Folgezeit bekam das Kind noch täglich 2 mal 0,5 ccm Campolon, sowie Ferro Folsan. Am 25. Lebenstag nahm man noch eine Bluttransfusion von 80 ccm vor und das Kind konnte dann mit 85 % Hb bei Wohlbefinden entlassen werden.

Bei dem zweiten Kind (J. Nr. 555/1958) soll gezeigt werden, daß mitunter die Entscheidung, ob eine Erkrankung an Erythroblastose vorliegt, schwerfallen kann.

Es bestand ein Status nach Austauschtransfusion beim ersten Kind wegen Ikterus gravis (J. Nr. 1151/1955). Im Verlauf der jetzigen zweiten Schwangerschaft waren Antikörper im Verhältnis von 1:4 aufgetreten, unter der Geburt stiegen sie auf 1:8 an.

Das Kind wurde spontan am Termin geboren. Placenta und Nabelschnur waren o. B., das Kind

männlich, lebensfrisch, Länge: 52 cm, Gewicht 3550 g. Die Blutuntersuchungen ergaben: Blutgruppe A Rh-positiv, Hb 100 %, Ery 4,6 Millionen, Leuko 15 900, Erythroblasten 8, Bilirubin i.S. 5,0 mg %, Race-Coombs-Test negativ.

Das Kind bekam in den ersten zwei Tagen Infusionen von Periston N und entwickelte sich gut. Der Ikterus dauerte bis zum 9. Lebenstag, die Bilirubinwerte stiegen nicht weiter an, das Hb sank nie unter 90 %. Das Kind wurde nach 10 Tagen bei Wohlbefinden entlassen.

Dieser Fall zeigt außerdem, daß nach der Geburt eines Kindes, das an Ikterus gravis erkrankt war, wieder ein Kind geboren werden kann, bei dem die Erkrankung kaum klinische Symptome macht.

Pathologisch war in diesem Fall nur das Bilirubin, das gleich nach der Geburt schon auf 5 mg % erhöht war, sowie eine geringe Erniedrigung des Hb auf 100 % und 8 Erythroblasten im Ausstrich.

In Tabelle 3 werden die Fälle zusammengestellt, in denen Kinder geschädigt entlassen werden mußten.

Tab. 3: Geschädigte Kinder 1948 - 1960

	Anamnese	Länge Gewicht	Serologie	Hb	Erythrobl.	Bilirubin	Therapie
1.)	neg. 4. Kind	46 2130	AK: 1:4	112%	96	5,2 mg%	AT von 300 ccm 20 Std.p.part.
2.)	neg. 2. Kind	4000	AK: 1:16	111%	-	12,6 mg%	AT von 200 ccm 3 Tage p.part.
3.)	neg. 12. Kind	51 3430	AK: 1:32 RC: +	110%	2	-	Inf.mit Perist.N u.Transf., o.AT
4.)	neg. 3. Kind	50 3130	AK: 1:8 RC: +	125 %	60	-	Inf.mit Perist.N u.Transf., o.AT
5.)	neg. 3. Kind	52 3180	AK: 1:1024 RC: ++	112%	18	-	Inf.mit Perist.N u.Transf., o.AT
6.)	1 Totgeb. 3. Kind	48 3490	AK: 1: 256 RC: +	78%	-	24 mg%	1 AT u.Infusionen mit Perist.

1. J. Nr. 633/50 Hier kam es zur Spontanfrühgeburt 4 Wochen vor dem errechneten Termin. Die AT fand 20 Std. p. part. ab, es bestanden noch keinerlei Zeichen für Kernikterus. Man muß annehmen, daß die AT von 300 ccm ungenügend war und nicht ausreichte, um den Anstieg des Bilirubins auf kritische Werte zu verhindern, zumal die hohe Erythroblastenzahl für eine starke Hämolyse spricht. Am 5. Tag begann das Kind zu krampfen, zeigte tonisch klonische Zuckungen der oberen Extremitäten und merklichen Opisthotonus. Es wies bei der Entlassung deutliche Nakkenstarre und spastische Haltung der Extremitäten auf. Eine Kontrolle nach 6 Monaten ergab nur noch Nackenstarre. Die allgemeine Entwicklung war zufriedenstellend.

2. J. Nr. 403/50 Dies Kind wurde außerhalb geboren und kam erst am 3. Lebenstag zur Aufnahme. Die Haut war dunkelgelb, es krampfte an allen Extremitäten und es bestand starker Opisthotonus. Im Gegensatz zu der Auffassung,* daß die kritische Grenze für das Zustandekommen eines Kernikterus bei einem Bilirubinspiegel von 20 mg% läge, war hier das Bilirubin im exfundierten Blut nur

*Vest, Schw.Med. Wschrft., 1958, 210

12 mg%. Hier kam die AT zu spät, das Kind mußte nach 2 Monaten mit manifesten neurologischen Ausfällen entlassen werden. Eine Kontrolle nach 6 Monaten ergab einen ausgeprägten Hydrocephalus internus und beginnende Idiotie.

3. u. 4. J. Nr. 743/53 und J. Nr. 128 /53
Bei diesen beiden Kindern war es für eine AT zu spät, da beim Erkennen der Krankheit bereits cerebrale Symptome bestanden.

Kind 3 zeigte nach 4 Wochen leichten Opisthotonus, Rigor der Extremitäten und Fehlen der Sehnenreflexe.

Kind 4 gedieh nur mangelhaft und wurde nach 10 Wochen mit Verdacht auf centrale Schädigung entlassen.

5. J. Nr. 1102/58 Die Rh-Konstellation war hier anfangs übersehen worden. Am 6. Tag zeigte das Kind starken Ikterus, Opisthotonus und Krampfbereitschaft. Die nun eingeleitete Therapie konnte nicht verhindern, daß das Kind mit Verdacht auf Schädigung - es wies gesteigerte Reflexe und leichten Fußklonus auf - entlassen wurde.

6. J. Nr. 982/60 Bei diesem Kind war eine prophylaktische Sectio zur Verhinderung eines M.h.n.

vorgenommen und im Anschluß daran sofort die AT durchgeführt worden. Die weitere Behandlung erfolgte mit Decortin und Peristoninfusionen. Trotzdem stieg der Bilirubinspiegel im Blut des Kindes von 8,8 mg% am 1. Lebenstag auf 22,9 und 24,3 mg% am 2. und 3. Lebenstag. Bei einer Nachuntersuchung des Kindes im Alter von 5 Monaten fand man Spasmus der Gliedmaßen, einen erheblichen Opisthotonus und Sonnenuntergangsphänomene, also deutliche Zeichen einer cerebralen Schädigung. Sie war bedingt durch den starken Ikterus in den ersten Lebenstagen, in denen der kritische Bilirubinspiegel von 20 mg% längere Zeit überschritten worden war.

Diese Zusammenstellung bestätigt wieder-um die Notwendigkeit eines baldigen und genügenden Austausches, um der Hämolyse, dem Ansteigen des Bilirubinspiegels und der damit verbundenen endgültigen Schädigung der Gehirnganglien zuvorzukommen.

Tabelle 4 stellt eine Analyse der 14 Todesfälle dar.

Tab. 4: 14 Todesfälle

Jahr	Anamnese	Länge Gewicht	Serologie	Hb	Therapie	Exitus	Section
			AT über 500 ccm innerhalb 8 Std. bei 3 Kindern				
1954	neg. Sectio 4 Woch.a.t.	3350	AK 1:512 RC ++	75	Austausch	am 4.Tag	leichter Kernikterus Lungenoedem
1954	neg.	54 4050	AK + RC ++	72	Austausch	am 3.Tag	Kernikterus
1955	1 Abort	42 2000	AK 1:64 RC Ø	84	Austausch	am 2.Tag	Aspirationspneumonie
			Tod während der AT bei 5 Kindern				
1952	1 Kd.,2 Aborte, Geb.einleit. 4 Wochen a.t.	45 2590	AK 1:64 RC +	85	Tod bei Austausch		Lungenoedem
1953	5 Totgeburten Sectio 14 Tg.a.t.	49 2950	AK 1:128 RC +	58	Tod bei Austausch		
1956	neg.	48 2850	AK 1:256 RC +	112	Tod bei Austausch		
1959	3 Totgeb., 3 Kd. Sectio 4 Woch.a.t.	47 2810	AK 1:1024 RC ++	42	Tod bei Austausch		Hydrops congenitus
1960	3 Totgeb.	50 2970	AK 1:128 RC +	58	Tod bei Austausch		Foetale Erythroblastose

Fortsetzung von Tabelle 4

Jahr	Anamnese	Länge Gewicht	Serologie	Hb	Therapie	Exitus	Section
			AT unter 500 ccm am Tag d. Geburt bei 3 Kindern				
1949	Rh-Todesfälle Einleit.14 Tg. a. t.	50 2910	AK 1:64	102	Austausch 420 ccm	am 2. Tag	Infarcierungen d. parenchymatischen Organe Nierenschädigung
1949	Rh-Todesfälle	41 1820 (Frühgeb.)	AK 1:64	90	Austausch 200 ccm	am 1. Tag	Section verweigert
1951	Rh-Todesfälle Sectio 3 Woch. a.t.	48 3310	AK 1:128	85	Austausch 450 ccm	am 2. Tag	Bronchopneumonie (Transfusionsschaden?)
			Kein Austausch bei 3 Kindern				
1948	Ikterus der Mutter	46 3040				am 5. Tag	
1948	Rh-Todesfälle	49 3060				am 1. Tag	
1952	neg.	48 2880	AK: + RC: +	85	Austausch (mißlungen)	am 9. Tag	schwerer Kernikterus

In zwei Drittel der Fälle fanden sich in der Anamnese Rh Todesfälle bei vorhergehenden Schwangerschaften, einmal war nur ein vorausgegangener Abort festzustellen, einmal bestand bei der Geburt ein Ikterus der Mutter. 4 mal war die Anamnese unauffällig.

In 6 Fällen war das Kind durch Sectio in der 36. bis 38. Woche gewonnen worden, 2 mal wurde die Geburt vor dem Termin eingeleitet, 2 mal erfolgte spontan die Frühgeburt von unreifen Kindern.

Bei den frühgeborenen Kindern, die nur eine Länge von 41 und 42 cm aufwiesen, war wohl außer der Erythroblastose-Schädigung noch die Unreife bzw. Lebensschwäche infolge der vorzeitigen Geburt mit für den Tod ursächlich.

Die Antikörper, soweit sie bestimmt worden sind, lagen durchweg über 1:64. Ein hoher Antikörpertiter scheint also zu einem schweren Krankheitsbild zu gehören.

Das Hb war 10 mal unter 91 %, 2 mal über 100 %, 2 mal wurde es nicht bestimmt. Ein niedriger Hb ist also bei den schweren Fällen meist vorhanden.

Unter den Todesursachen fand sich 3 mal die Diagnose Kernikterus. Es stimmt mit den allgemeinen Erfahrungen überein, daß er nur bei Kindern auf-

trat, die später, d.h., am 3. Lebenstag und danach, gestorben sind; er bracht also eine gewisse Zeit, um sich zu manifestieren.

Prognose

Im Folgenden sollen die Faktoren, die man üblicherweise zur Prognosestellung verwendet, einer statistischen Kritik unterworfen werden. Natürlich muß es sich um Angaben handeln, die vor Einsetzen der Therapie ermittelt werden können. Als solche kommen in Betracht: die Anamnese, die serologischen Untersuchungen bei Mutter und Kind, der Hämoglobinwert, die Erythroblasten und das zeitliche Auftreten des Ikterus.

Es soll nach demselben Schema vorgegangen werden, wie es N. Roth von der Baseler Kinderklinik in seiner statistischen Analyse der Rh und ABO-Unverträglichkeiten benutzt hat.

1. Die Anamnese: In der statistischen Bewertung der Anamnese müssen 2 Gesichtspunkte beachtet werden, und zwar einmal die Angabe, um die wievielte Gravidität (nicht um das wievielte Kind) es sich handelt; zum anderen die Frage nach einer manifesten Sensibilisierung durch Rh-positive Schwangerschaften oder Rh-positive Blut-

transfusionen. Da aber diese beiden Gesichtspunkte nicht unabhängig voneinander sind - eine große Anzahl von Graviditäten macht eine Sensibilisierung wahrscheinlicher - sollen sie in der Statistik so dargestellt werden, daß der erste dem zweiten untergeordnet ist. Zu diesem Zweck werden nach dem Gesichtspunkt der Sensibilisierung drei möglichst gut definierte Gruppen gebildet. Diese Gruppen werden dann sowohl in ihrer Gesamtheit miteinander verglichen, als auch einzeln noch einmal aufgeteilt nach der Anzahl der Graviditäten. Dahin gehende Angaben finden sich in 137 Fällen. Dabei sind in Tabelle 5 die Fälle bei denen es zum intrauterinen Fruchttod bzw. zum Absterben der Frucht sub partu infolge von Erythroblastose kam, mit berücksichtigt. Damit erhält man Anhalte für die Wahrscheinlichkeit, mit der die rh-negative, sensibilisierte Mutter, mit einem lebenden gesunden Kind rechnen kann. Danach werden noch einmal auf dieselbe Weise nur die lebend geborenen Kinder erfaßt. Dabei bekommt man nur Anhalte für die Prognose der erythroblastotischen Neugeborenen.

Einteilung in 3 Gruppen: A, B und C.

Gruppe A: Die Anamnese weist auf keine sicheren Zeichen einer eingetretenen Sensibilisierung hin.

Gruppe B: Eines der Geschwister war an Ikterus gravis erkrankt, oder: die Mutter hat Bluttransfusionen erhalten, bei denen nicht sicher ist, daß es sich um rh-negatives Blut gehandelt hat.

Gruppe C: Es sind Rh Todesfälle in der Familie aufgetreten oder: zwei Geschwister sind kurz nach der Geburt aus "ungeklärter Ursache" gestorben, oder: zwei Geschwister sind gegen Ende der Schwangerschaft aus "ungeklärter Ursache" totgeboren worden.

Tabelle 5 siehe S. 53.

Tab. 5

Prognose auf Grund anamnestischer Hinweise (137 Fälle)

	total	geheilt	geschäd.	gest.
Gruppe A: insgesamt	65	47	6(9%)	12(18%)
1. Gravid.	2	2	-	-
2. "	21	15	1(6%)	5(30%)
3. "	23	15	3(12%)	6(25%)
4. "	19	15	2(12%)	1(6%)
Gruppe B: insgesamt	17	13	-	4(24%)
1. Gravid.	1	1	-	-
2. "	2	2	-	-
3. "	4	2	-	2(50%)
4. "	10	8	-	2(20%)
Gruppe C: insgesamt	55	29	1(2%)	25(48%)
1. Gravid.	-	-	-	-
2. "	3	2	-	-
3. "	10	7	1(10%)	2(20%)
4. "	42	20	-	23(55%)

Es läßt sich also feststellen: In der Gruppe A sind 18 %, in der Gruppe B 24 % und in der Gruppe C 48 % gestorben. Auffällig ist dabei, daß die Zahlen für die Gruppe A und B nicht wesentlich voneinander abweichen. Es bleibt zu überlegen, wie weit dieses Ergebnis zufällig ist und sich anhand eines größeren Materials anders darstellen würde.

Dagegen muß bei vorausgegangenen Rh Todesfällen in der Anamnese eine schlechte Prognose gestellt werden. Bei Vielgebärenden ergibt sich sogar eine Mortalität von 55 %. Doch zeigt sich, daß es auch nicht aussichtslos ist, in einem solchen Fall noch ein lebendes Kind zu erhalten.

Eine Zusammenstellung nur der lebend geborenen Kinder unter denselben Gesichtspunkten ergibt eine Mortalität von 10 % in der Gruppe A, 0 % in der Gruppe B und 28 % in der Gruppe C. Bei diesem Vergleich ergibt sich zwischen den Gruppen A und B kein sinnvolles Ergebnis, was wohl auf die relativ geringe Zahl der beobachteten Fälle zurückzuführen ist.

Die Mortalität in Gruppe C läßt dagegen auch hier erkennen, daß bei vorausgegangenen rh-bedingten Todesfällen später geborene Kinder

eine deutlich verminderte Lebensaussicht haben.

2. Antikörper im Serum der Mutter: Von den serologischen Tests ist es der in Albumin bestimmte Titer der Antikörper im mütterlichen Serum, der am besten zur Prognosestellung verwendet werden kann.

Der Antikörpertiter ist in 108 Fällen bestimmt worden, wobei in Tabelle 6 wieder die Totgeburten miterfaßt sind. Es wird jeweils der höchste Titer berücksichtigt, der im Verlauf der Schwangerschaft oder unter bzw. kurz nach der Geburt aufgetreten ist. Dabei werden wieder 3 Gruppen gebildet.

Tab. 6

Prognose auf Grund des Antikörpertiters

Antikörper	total	geheilt	geschäd.	gest.
1:8 bis 1:64	23	17	3(13%)	3(13%)
1:32 bis 1:64	16	12	1(6%)	3(18%)
1:64 u. darüber	69	42	2(3%)	25(36%)

Ein Vergleich der ersten beiden Gruppen ergibt keinen deutlichen Unterschied. Dagegen kann man

bei einer Mutter mit einem Antikörpertiter von 1:64 und darüber nur eine vorsichtige Prognose stellen.

Die Zusammenstellung der lebend geborenen Kinder unter denselben Gesichtspunkten ergibt folgende Prozentzahlen der Mortalität in den 3 Gruppen: 0 %, 0 %, 22 %. Ein Titer von 1:64 und darüber ist also ein alarmierendes Vorzeichen, das eine rasche Therapieeinleitung erfordert, denn alle Kinder, die gestorben sind, liegen in dieser Gruppe.

3. Hämoglobinwerte: Die Hämoglobinwerte sind bei 93 Kindern nach der Geburt bestimmt worden. Die Fälle sind in 4 Gruppen aufgegliedert worden.

Tab. 7

Prognose auf Grund der Hämoglobinwerte (93 Fälle)

Hb Werte	total	geheilt	geschäd.	gest.
131% u.mehr	9	9	-	-
111 - 130%	25	19	5(20%)	1(4%)
91 - 110%	28	25	1(4%)	2(8%)
90% u.weniger	40	29	1(2,5%)	9(22%)

Ein Vergleich der 3 ersten Gruppen läßt keine sicheren Schlußfolgerungen zu, Immerhin kann man sagen, daß bei einem Hb über 130 % eine recht gute Lebensaussicht besteht. Ein Hb von unter 90 % gibt dagegen zu einer erheblich schlechteren Prognose Anlaß. Wie schon die Tabelle 4 zeigte, sind die Todesfälle fast ausschließlich bei einem Hb unter 90 % aufgetreten.

4. Erythroblastenzahl im Ausstrich: Die kernhaltigen roten Blutzellen sind bei 93 Kindern gezählt worden. Die Werte sind ausgedrückt in Prozenten der kernhaltigen Zellen, sind also auf 100 Leukozyten bezogen. In Tabelle 8 ist die Einteilung in 2 Gruppen erfolgt.

Tab. 8

Prognose in Abhängigkeit von der Erythroblastenzahl (93 Fälle)

Erythroblasten	total	geheilt	geschäd.	gest.
unter 50	70	62	5(7%)	3(4%)
über 50	23	15	1(4%)	7(29%)

Durch Auslese der Fälle mit einer Erythroblastenzahl über 50, erhält man also eine Gruppe, der

eine sehr viel schlechtere Prognose gestellt werden muß, als den Kindern, bei denen die Erythroblastenzahl unter 50 liegt.

5. Ikterus: Es soll hier nur der Zeitpunkt des Ikterusbeginns untersucht werden. Angaben darüber finden sich bei 103 Patienten. Der Ikterus trat auf:

bei 21 Kindern innerhalb von 12 Stunden,
davon starben 2 (= 10 %);
bei 18 Kindern innerhalb von 24 Stunden,
davon starben 3 (= 17 %);
bei 64 Kindern nach Ablauf von 24 Stunden,
davon starben 4 (= 6 %).

Nach diesen Ergebnissen kann man aus den Angaben über den Beginn des Ikterus keine zwingenden Schlüsse ziehen. Das mag mit daran liegen, daß die Genauigkeit dieser Angaben nicht sehr groß war. Immerhin darf man bei einem späteren Beginn doch eine etwas günstigere Prognose stellen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß vor der Geburt keine sichere Prognose möglich ist, ob die Mutter am Ende ein lebendes Kind erhalten wird. Doch geht aus der Statistik hervor, daß Kinder von Vielgebärenden mit Rh Todesfällen in der

Anamnese sowie Kindern von Müttern die einen Antikörpertiter von 1:64 und darüber aufweisen, stark gefährdet sind; Mortalität jeweils 55 % und 40 %. Diese Erkenntnis stimmt auch mit den allgemeinen Erfahrungen überein.

Für die Prognosestellung bei den Neugeborenen liefern die deutlichsten Hinweise die Erythroblastenzahl und die Anamnese, in zweiter Linie die Antikörper und das Hb. Aus dem Beginn des Ikterus ließen sich keine zwingenden Schlüsse ziehen.

Bei all diesen Berechnungen muß berücksichtigt werden, daß ihnen nur eine begrenzte Zahl von Fällen zugrundeliegt, und einzelne Ergebnisse durch eine zufällige Konstellation beeinflußt sein können.

Sectio vor dem Termin

Die Zweckmäßigkeit der Sectio vor dem Termin zur Prophylaxe eines Morbus hämolyticus neonatorum steht noch immer zur Diskussion. Der Vorteil liegt in der verkürzten Expositionszeit für die mütterlichen Antikörper, außerdem ist die Schnittentbindung für das Kind schonender als die Spontangeburt. Weiterhin muß man daran denken, daß

die Agglutinine unter der Geburt vermehrt auf das Kind übergehen, was bei der Sectio vermieden wird.

Der Nachteil liegt in der Unreife des Kindes, besonders seiner Leber und der Gehirnganglien und der dadurch bedingten erhöhten Disposition zum Kernikterus. Auch besteht die Gefahr, daß man durch die Sectio mitunter nur noch ein nicht lebensfähiges Hydropskind gewinnt, der Mutter also umsonst den Eingriff zugemutet hat. Außerdem wird die Indikationsstellung zur Sectio erschwert durch die Tatsache, daß in manchen Fällen der hohe Antikörpertiter nur Ausdruck einer anamnestischen Reaktion ist, auch dann hat man die Sectio umsonst vorgenommen. In unseren Fällen wurden 23 Mütter durch Sectio caesarea entbunden. Einen Überblick gibt Tabelle 9.

Tab. 9: Abhängigkeit des Krankheitsausganges von einer prophyl. Sectio (22 Fälle

Jahr	Wann	Grund	Anamnese	Therapie	Ausgang
1951	am Termin	prim. Wehenschwäche	neg.	AT	geheilt
1951	3 Woch.a.t.	Proph.eines M.h.n.	2 Kinder an I. g. gestorben	AT	gestorben am 2. Tag
1951	14 Tage a.t.	alterierende HT	2 Totgeburten	ø	unter d. Sectio abgest.
1953	2 Woch.a.t.	Proph.eines M.h.n.	5 Totgeburten	AT	während AT gestorben
1954	4 Woch.a.t.	Proph.eines M.h.n.	1 Totgeburt	AT	gestorben nach 4 Tagen
1955	5 Woch.a.t.	Proph.eines M.h.n.	1 Abortmens III	AT	gesund entlassen
1955	10 Tage a.t.	Proph.eines M.h.n.	1 Kind an I. g. gestorben	AT	gesund entlassen
1955	10 Tage a.t.	Proph.eines M.h.n.	neg.	AT	gesund entlassen
1955	am Termin	Proph.eines M.h.n.	4 Totgeburten	AT	gesund entlassen
1955	4 Woch.a.t.	Proph.eines M.h.n.	4 Kinder an I. g. gestorben	ø	Anamnestische Reaktion
1956	14 Tage a.t.	Proph.eines M.h.n.	1 Kind an I. g. gestorben	AT	gesund entlassen

Von den 22 erkrankten Kindern dieser Mütter sind 7 gestorben = 32 %, 2 mal lag eine anamnestische Reaktion vor. Dieses Ergebnis würde nicht für die Sectio sprechen. Man muß dabei aber berücksichtigen, daß die Sectio fast nur bei solchen Frauen vorgenommen worden ist, die eine sehr belastende Anamnese mit vorausgegangenen Rh Todesfällen aufzuweisen hatten. Bei diesen Frauen fanden wir in Tabelle 5 eine kindliche Mortalität von 50 %. Unter diesem Gesichtspunkt stellt das therapeutische Ergebnis durch die Sectio durchaus eine Verbesserung dar.

In 6 Fällen wurde die Geburt medikamentös oder durch Blasensprengung 2-4 Wochen vor dem Termin eingeleitet. Davon sind 4 Kinder gesund entlassen worden, 2 gestorben, einmal lag eine anamnestische Reaktion vor.

Auf den ausdrücklichen Wunsch der Eheleute wurde in 6 Fällen im Anschluß an die zur Prophylaxe eines Morbus hämolyticus neonatorum vorgenommene Sectio die Frau durch Tubenunterbindung sterilisiert.

Anamnestische Reaktion

Unter anamnestischer Reaktion versteht man einen Antikörperanstieg unter der Schwangerschaft bei

einer Frau, die ein rh-negatives Kind trägt, aber durch vorausgegangene Rh-positive Schwangerschaften sensibilisiert worden ist. Der Körper antwortet also, sozusagen in Erinnerung an die früheren Rh-positiven Schwangerschaften auch auf die rh-negative Schwangerschaft mit Antikörperbildung, obwohl ihm kein neues Antigen zugeführt wird. Da die Blutkörperchen des Kindes rh-negativ sind, werden sie von den Antikörpern nicht angegriffen, die Kinder sind daher gesund. - Einige dieser Fälle aus der Tübinger Klinik sollen hier dargestellt werden.

J. Nr. 1301/1954 Mutter 30 jährig, Blutgruppe O rh, Vater O Rh.

Geburtenanamnese:

1. Kind 1944, spontan, lebt und ist gesund;
2. Kind 1948, spontan, lebt und ist gesund;
3. Kind 1953, Frühgeburt mens VIII; gestorben nach 2 Tagen an Ikterus gravis.

Im Verlaufe der jetzigen Schwangerschaft waren die Antikörper anfangs negativ. Sie stiegen im 4. Monat auf 1:256, verhielten sich dann schwankend 1:64, 1:128 und lagen eine Woche vor der Geburt bei 1:32.

Auf Grund der Anamnese wurde 4 Wochen vor dem Termin die Geburt eingeleitet. Das Kind wurde spontan geboren (männlich, Länge 48 cm, Gewicht 2680 g) und hatte die Blutgruppe O rh. Es wies serologisch und im Blutbild keine Zeichen für Erythroblastose auf. Die aufgetretenen Antikörper waren also nur Zeichen einer anamnestischen Reaktion gewesen.

J. Nr. 214/1957 Mitunter beobachtet man bei der anamnestischen Reaktion ein Ansteigen der Antikörper auf besonders hohe Werte, vielleicht deshalb, weil in diesen Fällen kein Antigen vorhanden ist, das sie binden könnte. Dafür gibt dieser Fall ein Beispiel. Mutter 29 jährig, Blutgruppe A rh, Vater A Rh.

Geburtenanamnese:

1. Kind 1951, spontan, lebt und ist gesund;
2. Kind 1953, spontan, gestorben nach 2 Tagen an Ikterus gravis;
3. Kind 1955, Sectio bei Erythroblastosekind, Austauschtransfusion, lebt und ist gesund.

Bei der jetzigen Schwangerschaft lag der Titer 3 Tage vor der Geburt bei 1:16 384!

Auf Grund dieser Tatsache mußte man mit einer schweren Schädigung des Kindes rechnen und ent-

schloß sich daher zur Sectio 3 Wochen vor dem Termin.

Das Kind (weiblich, Länge 51 cm, Gewicht 2970 g) war lebensfrisch und hatte Blutgruppe A rh. Es wies keine Zeichen einer Erythroblastoseschädigung auf.

J. Nr. 1268/1955, Mutter 45 jährig, Blutgruppe A rh, Vater A Rh.

Geburtenanamnese:

1. Kind 1937 m., lebt und ist gesund;
2. Kind 1939 w., spontan, gestorben am 3.Tag an Ikterus gravis;
3. Kind 1940 w., spontan, gestorben am 3.Tag an Ikterus gravis;
4. Kind 1942 m., spontan, gestorben am 3.Tag an Kernikterus;
5. Kind 1946 w., spontan, lebt, war 6 Wochen gelb;
6. Kind 1949 m., spontan, gestorben nach 1 Stunde.

Bei der jetzigen Schwangerschaft war der Antikörpertiter jeweils 5 und 3 Tage vor der Geburt 1:128. Auf Grund der Anamnese wurde die Frau 4 Wochen vor dem Termin durch Sectio entbunden. Das Kind war männlich, Länge 47 cm, Gewicht 2400g

und hatte die Blutgruppe A rh. Das Hb war 104 %, im Blut wurden 13 Erythroblasten gezählt. Der Race-Coombs-Test war negativ.

2 Tage nach der Geburt trat ein ausgedehnter Ikterus auf, der sehr lange, nämlich bis zum 16. Lebenstag anhielt. Im weiteren Verlauf sank das Hb auf 65 % ab, es wurde dem Kind daher am 37. Lebenstag eine Bluttransfusion von 50 ccm verabreicht. Sonst entwickelte sich das Kind gut und konnte nach 6 Wochen bei Wohlbefinden entlassen werden.

Es fällt auf, daß dies rh-negative Kind Erscheinungen aufwies, wie wir sie bei der Erythroblastose sehen, nämlich verstärkter und verlängerter Ikterus sowie eine danach einsetzende Anämie, also Erscheinungen, wie sie durch einen verstärkten Blutabbau hervorgerufen werden. Der Gedanke, daß eine Schädigung durch die mütterlichen Antikörper vorliegt, drängt sich auf, der Mechanismus der Schädigung indessen ist unklar, da rh-negative Blutkörperchen für die Antikörper als unangreifbar gelten.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wurden die allgemeinen Erkenntnisse über die Erythroblastose und ihre Behandlung dargestellt.

Die einzelnen Krankheitsbilder waren, wie die einleitende geschichtliche Betrachtung zeigt, teilweise schon länger bekannt. Ihr Zusammenhang und ihre gemeinsame Ursache, die Rh-Sensibilisierung der Mütter mit der Folge einer schädigenden Antigen-Antikörperreaktion im kindlichen Blut, wurden dagegen erst 1940 durch Levine, Katzin und Burnham aufgedeckt, nachdem Landsteiner und Wiener den Rh-Faktor gefunden hatten.

Weiter wurden Serologie, Pathologie und Symptomatologie der Erythroblastose im einzelnen dargestellt. Als allein erfolgreiche Therapie wird die Austauschtransfusion angesehen, wobei die sogenannte große Austauschtransfusion von etwa 800 ccm bevorzugt wird. Eine wirksame Prophylaxe ist dagegen noch nicht möglich; Versuche, um die Isoimmunisierung zu verhindern oder abzuschwächen, haben bisher noch zu keinem Ergebnis geführt. Die Vornahme von Schwangerschaftsunterbrechungen und Sterili-

sierungen wird sehr unterschiedlich beurteilt; diesem Weg sind auch von der rechtlichen Seite her Grenzen gesetzt.

Im speziellen Teil der Arbeit wird über 140 Erythroblastosefälle berichtet, die in den Jahren 1948 - 1960 an der Tübinger Universitätsfrauenklinik beobachtet und behandelt wurden. Die Mortalität während des Gesamtzeitraumes betrug 12,5 %. Sie belief sich in den Jahren 1948 - 1952, in denen keine oder nur kleinere Austauschtransfusionen durchgeführt wurden auf 28 % und sank nach Einführung der großen Austauschtransfusion im Durchschnitt der folgenden acht Jahre auf 6 %.

Während des gesamten Zeitraumes wurden 5 % der Kinder mit bleibenden Schädigungen entlassen; die Untersuchung der einzelnen Fälle zeigt die Notwendigkeit einer rechtzeitigen und genügend großen Austauschtransfusion.

Anhand der beobachteten Fälle wurden folgende Faktoren auf ihre Bedeutung für die Prognose untersucht: die Anamnese, der Antikörpertiter des mütterlichen Blutes, der Hb-Gehalt des kindlichen Blutes, die Anzahl der Erythroblasten beim Kind, der Zeitpunkt, in dem der Ikterus auftritt. Als sicherste Grundlagen für die Prognose erweisen sich die Anzahl der Erythroblasten und die

Anamnese. Etwas weniger eindeutig ist der Antikörpertiter und der Hb-Gehalt; immerhin geben diese Werte bedeutsame Hinweise. Dagegen läßt sich aus dem früheren oder späteren Zeitpunkt, in dem der Ikterus auftritt, kaum auf den Verlauf der Erkrankung schließen.

Der prophylaktische Wert der sectio caesarea wird anhand von 22 Fällen beurteilt. Da dieser Eingriff nur bei Frauen mit einer stark belastenden Anamnese vorgenommen wurde, ist es erklärlich, daß die kindliche Mortalität mit 36 % sehr hoch lag. Der Wert dieses Verfahrens erweist sich jedoch daran, daß ohne Eingriff mit dem Tod von 50 % der Kinder gerechnet werden muß.

Literatur

Ahrengot u. Eldon: Acta endocrinol 11 (1952), 171

Anderson u. Stessor: Brit. Med. J. II (1952), 542

Bickel u. Linneweh: Klin. Wschrift 35 (1957), 929-936

Bickenbach u. Kivel: Archiv f. Gynäk. 177 (1950

Broman: Acta paed. 32 (1945), 158,
ders.: Path. u. Biol. d. Weibes, Amreich-Seitz, II. Ergänzungsbd. S. 17, 21, 28
ders.: Acta paed. 36 (1948), 585

Carter: Amer. J. Clin. Path. 17 (1947), 646

Claireaux, Cole u. Lathe: Lancet 265 (1953), 1226

Coombs, Mourant u. Race: Lancet II (1945), 15,
ders.: Brit. J. exper. Path. 26 (1945), 255

de Costa u. Abelmann: Amer. J. Obstetr. Gynaec. 64 (1952), 746

Dahr: DMW 14 (1942), 345

Dahr, Schäfer u. Stadtmüller: Prophylaxe u. Therapie der Erythroblastose 1953, S. 38, 42, 10

Darrow: Arch. Path. 30 (1940), 873

Diamond, Blackfan u. Baty: Pediatr. 1 (1932), 269

Diamond, Allen u. Thomas: New. Engl. J. Med. 244 (1951), 39

Doer u. Berger: Klin. Wschrift 1 (1922), 949

Dorstenius: zit. nach Schwenzer

Ecklin: Mschrift d. Kinderklk. 15 (1919), 425

Eichelbaum: Arch. f. Gyn. 119 (1923), 149

Eppinger: Permeabilitätspathologie Springer Verlag, 1949

Fanconi: Helv. paediatr. acta 1 (1946), Suppl. II, 9, 5

Gierke: Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. (1921), 322

Glatthaar: Oberrh. Ges. f. Gyn. Basel 1951

Guillemeau: zit. nach Schwenzer

Hinselmann: Path. u. Biol. d. Weibes, Amreich Seitz, I. Ergänzungsbd.

Hocks: Arch. J. Gyn. 178 (1950), 356

Huth: Zschrift Kinderklk. 65 (1948), 431

Javert: Americ. J. of Obst. 34 (1937), 1042

Jones, Diamond u. Allen: New. Engl. J. Med. 250 (1954), 283

Käser: Gynäkologica (1947), 346

Knöpfelmacher: Erg. inn. Med. 5 (1910)

Kratzeisen u. Ballhorn: Zschrift Kinderklk. 51 (1931), 273

Küster u. Hocks: Zschrift f. Kinderklk. 66 (1949), 327

Levine: Arch. Path. 37 (1944), 83,
ders.: Blood 3 (1948), 404,
ders.: J. Hered. 34 (1943), 71,
ders., Katzin u. Burnham: Ibid. 45 (1940), 346,
ders.: Katzin, Burnham u. Vogel: J. A. M. A. 119 (1941), 825

Landsteiner u. Wiener: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 43 (1940) 223,
dies.: J. exper. Med. 74 (1941), 309

Lathe: Brit. med. J. 1 (1955), 192

Lenart: Jb. Kinderklk. 121 (1928), 134

Loghem: Brit. med. J. 2 (1949), 49

Manwaring, Dale u. Lewis: zit. aus Berger-Hansen Allergie, Georg Thieme, Leipzig 1940

Maßhoff: Stud. über d. Hämolyse, Frankf. Zschrift Path. 61 (1949), 1

Mellinghoff: Mschrift Kinderklk. 85 (1940), 70

Mengert: Am J. Obst. Gynaec. 69 (1955), 678

Mollison u. Cutbush: Brit. Med. J. 1 (1949), 123

Orth: Arch. Path. Anat. 63 (1875), 447

Osiander: Lehrbuch d. Hebammenkunst, Rosenbusch, Göttingen, 1796

Pedersén: Ultra-centrifugal Studies on Serum and Serum fractions, Diss. 1945, Almquist u. Wiksell

Pfannenstiel: M.M.W. 55 (1908), 2169

Phillip: D.M.W. 81 (1956), 961

Platen: zit. nach Schwenzer

Potter: Pathol. of the fetus and new born. Year book Publishers Chicago, 1952

Preissler: D.M.W. 82 (1957), 428

Race u. Sanger: Blood Groups in Man. Blackwell Oxford

Rautmann: Zieglers Beiträge 54 (1912), 332

Roth: Schw. Med. Wschrift 88 (1958), 446

Runge: M.M.W. 97 (1955), 1140 u. 1301

Schmorl: Verhandl. d. deutsch. path. Ges. 6 (1904), 109

Schridde: M.M.W. 57 (1910), 397

Schwenzer: Die Erythroblastose, G. Thieme Verlag 1953

Thorling: Ref. 2 bl. Path. 33 (1922), 246

Unger: Am. J. Obstetr. Gyn. 58 (1949), 1186

Vest: Schw. Med. Wschrift 88 (1958), 211

Wallerstein: Sience 103 (1946), 583

Waters, Richert u. Rawson: Pediatrics 13 (1954), 319

Wiener A.S. u. Peters: Ann. Int. Med. 13 (1940), 2306

Wiener u. Wexler: Erythroblastosis foetalis

Wiener A.S.: Rh-Syllabus

Wiener u. Wexler: J. Lab. u. Clin. Med. 31 (1946), 1016

Witebsky u. Mohn: J. of exper. Med. 82 (1945), 143

Wolff: Mschrift Kinderklk. 94 (1944), 431,
ders.: Arch. f. Kinderklk. 135 (1948), 28 u.
Mschrift Kinderklk. 97 (1949), 55

Ylppö: Zschrift Kinderklk. 9 (1913), 208

Lebenslauf

Ich wurde am 11. Mai 1935 in Friedrichshafen a/B als Tochter des Dr. med. Hermann Voß und seiner Frau Dr. med. Else Voß geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und der höheren Schule in Friedrichshafen legte ich im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung an der Graf-Zeppelin Oberschule in Friedrichshafen ab und begann anschließend das medizinische Studium. Die vorklinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten Freiburg und Tübingen. Dort bestand ich am 31. Juli 1956 die ärztliche Vorprüfung mit dem Gesamturteil "gut". Während der klinischen Semester studierte ich an den Universitäten von Innsbruck, Kiel und Tübingen. Im Dezember 1959 bestand ich in Tübingen die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "sehrgut".

Vom 1.4.1960 bis 31.12.1960 arbeitete ich als Medizinalassistentin am Stadt- und Kreiskrankenhaus in Minden auf der Inneren Abteilung unter der Leitung von Professor K. Nissen. Von Mai bis September 1961 war ich in der Fachpraxis für Kinderkrankheiten bei Frau Dr. med. E. Voß in Friedrichshafen tätig. Danach war ich von Oktober 1961 bis April 1962 auf der Chirurgischen und anschließend bis September 1962 auf

der Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Lüdenscheid zur Ausbildung beschäftigt.

Am 1. September 1962 würde mir die Bestallung als Arzt erteilt. Zur Zeit arbeite ich als chirurgische Assistentin bei Professor Kingreen am Städtischen Krankenhaus in Lüdenscheid.

Seit dem Jahre 1960 bin ich mit Dr. jur. Martin Uellner aus Lüdenscheid verheiratet.

Im Dezember 1962

Gabriele Uellner